



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2009112124/14, 01.04.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
01.04.2009

(45) Опубликовано: 27.06.2010 Бюл. № 18

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2295524 C1, 20.03.2007. RU 2180583 C1, 20.03.2002. US 4656178 A, 07.04.1987. FR 2551975 A1, 22.03.1985. ГРИНЕНКО Н.А. и др. Оценка антиаритмической эффективности препарата аллапинин у больных ИБС с нарушением ритма сердца при использовании суточного ЭКГ-мониторирования в качестве информативного метода контроля. Кардиология, 2003, т.11, № (см. прод.)

Адрес для переписки:  
450000, г.Уфа-центр, Ленина, 3,  
БАШГОСМЕДУНИВЕРСИТЕТ, патентный  
отдел

(72) Автор(ы):

Юнусов Вали Маратович (RU),  
Плечев Владимир Вячеславович (RU),  
Юнусов Марат Сабирович (RU),  
Ижбульдин Рамиль Ильдусович (RU),  
Зубарева Инна Геннадьевна (RU),  
Нагаев Ильгиз Амирович (RU),  
Олейник Богдан Александрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное  
учреждение высшего профессионального  
образования "Башкирский государственный  
медицинский университет Федерального  
агентства по здравоохранению и  
социальному развитию" (ГОУ ВПО БГМУ  
РОСЗДРАВА) (RU),  
Общество с ограниченной ответственностью  
Научно-производственное объединение  
"Башбиомед" (ООО НПО "Башбиомед")  
(RU)

## (54) СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА ПРИ КОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к кардиохирургии, и касается профилактики нарушений ритма сердца при коронарном шунтировании. Для этого на фоне стандартной терапии перорально вводят антиаритмический препарат лаптаконитина гидробромид (аллапинин) в предоперационном и

послеоперационном периодах.

Предоперационное введение осуществляют в течение 7-8 дней в дозе 25 мг 3 раза в день, а послеоперационное - в течение 14 дней в дозе 37,5 мг 3 раза в сутки. Введение аллапинина в разработанном режиме и дозах обеспечивает снижение частоты возникновения тахиаритмий в послеоперационном периоде коронарного шунтирования. 1 табл.

(56) (продолжение):

9, найдено 24.09.2009 из Интернет на: <http://www.rmj.ru/articles.620.htm>. BAI Y. et al. " N-oxides of some norditerpenoid alkaloids". J Nat Prod. 1995 Jun; 58(6):929-33, реферат, найдено 24.09.2009 из PubMed PMID:7673939.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.  
**A61K 31/46** (2006.01)  
**A61P 9/06** (2006.01)

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2009112124/14, 01.04.2009**

(24) Effective date for property rights:  
**01.04.2009**

(45) Date of publication: **27.06.2010 Bull. 18**

Mail address:

**450000, g.Ufa-tsentr, Lenina, 3,  
BASHGOSMEDUNIVERSITET, patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Junusov Vali Maratovich (RU),  
Plechev Vladimir Vjacheslavovich (RU),  
Junusov Marat Sabirovich (RU),  
Izbul'din Ramil' Il'dusovich (RU),  
Zubareva Inna Gennad'evna (RU),  
Nagaev Il'giz Amirovich (RU),  
Olejnik Bogdan Aleksandrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie  
vysshego professional'nogo obrazovanija  
"Bashkirskij gosudarstvennyj meditsinskij  
universitet Federal'nogo agentstva po  
zdravookhraneniju i sotsial'nomu razvitiju" (GOU  
VPO BGMU ROSZDRAVA) (RU),  
Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju  
Nauchno-proizvodstvennoe ob'edinenie  
"Bashbiomed" (OOO NPO "Bashbiomed") (RU)**

## (54) METHOD FOR PREVENTION OF CARDIAC RHYTHM DISTURBANCE IN CORONARY BYPASS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to cardiosurgery and concerns prevention of cardiac rhythm disturbance in coronary bypass. That is ensured by preoperative and postoperative oral introduction of an antiarrhythmic preparation Lappaconitine hydrobromide (Allapinin) with

underlying conventional therapy. The preoperative introduction is dosed 25 mg 3 times a day for 7-8 days, while postoperative - for 14 days in dosage 37.5 mg 3 times a day.

EFFECT: introduction of Allapinin in the specified regimen and dosage reduces frequency of postoperative tachyarrhythmia after coronary bypass.

1 tbl, 2 ex

Предлагаемое изобретение относится к области медицины, а именно к кардиохирургии, и может применяться для лечения больных после операций коронарного шунтирования.

5 Операции коронарного шунтирования, как метод лечения ишемической болезни сердца (ИБС), были и остаются методом выбора при многососудистом поражении коронарного русла. Тахиаритмии - опасные осложнения послеоперационного периода у больных ИБС, угрожающие жизни пациентов и встречающиеся в 15-40% случаев [Ю.И.Бузиашвили, Е.М.Хананашвили, И.Ю.Сигаев, А.Ш.Ревешвили, Э.У.Асымбекова, И.П.Шуваев. Динамика показателей variability ритма сердца у 10 больных ишемической болезнью сердца до и после операции прямой реваскуляризации миокарда. Кардиология 2002, №7, стр.12-151. Прогностически значимыми формами тахиаритмий являются мерцание-трепетание предсердий, наджелудочковые тахикардии, желудочковые экстрасистолы высоких градаций (4-5 по Lown, Wolf в 15 модификации Ryan). Эти разновидности аритмий могут быть причинами тромбоемболических осложнений, вызвать прогрессирование сердечной, дыхательной, почечной недостаточности, являются предикторами развития внезапной смерти, ухудшают качество жизни оперированных пациентов, увеличивают стоимость и 20 длительность стационарного лечения. Поэтому прогнозирование результатов операции, учет факторов риска, возможных осложнений и их профилактика являются важными задачами хирургии ИБС. Терапия пациентов с послеоперационными нарушениями ритма сердца до настоящего времени не стандартизирована.

Известен способ профилактики нарушений ритма сердца при кардиохирургических 25 операциях, заключающийся в том, что в период охлаждения внутривенно вводят хлористый калий в дозе 1,5 ммоль/кг массы тела больного (патент RU 2144362, 2000 г.). Способ позволяет стабилизировать сердечную деятельность и предупредить нарушения ритма сердца при кардиохирургических операциях.

Известен способ профилактики фибрилляции предсердий после операций 30 коронарного шунтирования с использованием  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот. Пациенты принимали  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот в дозе 2 г/сут. в течение недели до и 7 дней после коронарного шунтирования [Б.А.Татарский. Использование  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот для профилактики 35 фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007, №6(2), стр.52-57]. Исследователь показал, что назначение  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот пациентам с риском возникновения фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования 40 сопровождается снижением частоты развития аритмии, склонностью к самостоятельному купированию, меньшей выраженностью гемодинамических нарушений. Добавление  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот к стандартной терапии пациентам после коронарного шунтирования эффективно и безопасно.

Исследования по профилактике других видов тахиаритмий после операций 45 коронарного шунтирования до настоящего времени не проводились.

Прототипом предлагаемого изобретения является способ профилактики фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования путем 50 применения антиаритмических препаратов III класса (амиодарон, соталол) [В.М.Авалиани, И.И.Чернов, А.Н.Шонбин. Коронарная хирургия при мультифокальном атеросклерозе. Руководство. Москва, «Универсум Паблишинг», 2005 г.]. Соталол в дозе 80 мг дважды в сутки эффективнее снижал появление послеоперационной фибрилляции предсердий в сравнении с ( $\beta$ -блокаторами или

плацебо (12,5% против 38%). При предварительном приеме амиодарона в суточной дозе 600 мг в течение недели в группе из 124 человек в послеоперационном периоде фибрилляция предсердий появлялась у 25%, в контрольной группе на фоне плацебо послеоперационная фибрилляция предсердий возникала в 53% ( $p < 0,003$ ).

Недостатками данного способа профилактики являются неконтролируемый кумулятивный эффект препаратов, длительный период выведения, а также их способность вызывать брадикардию, поэтому они не могут быть использованы у пациентов с исходно низкой частотой сердечных сокращений.

Технический результат - улучшение ближайших и отдаленных результатов операции коронарного шунтирования за счет снижения частоты периоперационных осложнений.

Предлагаемый способ осуществляется следующим образом: больному в течение семи-восьми суток до оперативного вмешательства в дополнение к стандартной терапии, включающей  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы АТФ, вводят перорально лаптаконитина гидробромид (аллапинин) в дозе 25 мг 3 раза в сутки. Последний прием препарата больной осуществляет утром за 2 часа до операции. После экстубации препарат вводят в дозе 37,5 мг 3 раза в сутки в течение 2 недель. Повышение дозировки препарата в раннем послеоперационном периоде связано с метаболическими аритмогенными изменениями в миокарде вследствие искусственного кровообращения и операционной травмы.

Препарат аллапинин относится к антиаритмическим препаратам I класса, блокатор быстрых натриевых каналов. Замедляет проведение возбуждения по предсердиям, пучку Гиса и волокнам Пуркинье. Не оказывает заметного отрицательного инотропного действия, не вызывает артериальной гипотензии, не угнетает функции автоматии синусового узла. Применяется при наджелудочковой и желудочковой экстрасистолиях, фибрилляции и трепетании предсердий, пароксизмальных наджелудочковой и желудочковой тахикардиях. Может использоваться на фоне инфаркта миокарда. Препарату присуще умеренное антиангинальное, спазмолитическое, противовоспалительное, анальгетическое, седативное действие. В 1983 г. решением Фармкомитета Минздрава СССР аллапинин разрешен для клинического применения. Известно, что в настоящее время применение препаратов класса IC (к которому относится и Аллапинин) при пароксизмах суправентрикулярных тахиаритмий (включая трепетание и мерцание предсердий) считается нецелесообразным [Окорочков А.Н. Лечение болезней внутренних органов. Москва. Медицинская литература. Том 3. Книга 2. С.208].

Исследованиями авторов доказана эффективность и безопасность применения аллапинина при пароксизмах суправентрикулярных тахиаритмий. С применением данного способа выполнено 57 операций коронарного шунтирования. Осложнений, связанных с применением данного способа, не отмечено. Группу сравнения составили 60 пациентов, которые получали стандартную предоперационную подготовку (включающую  $\beta$ -блокаторы), и 31 пациент, получавшие перорально амиодарон 200 мг 3 раза в сутки в течение семи-восьми дней до оперативного вмешательства и в течение 14 дней после него в дополнение к стандартной терапии. Группы были сопоставимы по структуре операций, характеру поражения коронарных артерий, полу, возрасту, давности заболевания, функциональному классу стенокардии и сердечной недостаточности, морфо-функциональным показателям сердца, времени искусственного кровообращения, времени пережатия аорты и длительности операции. За исследуемый критерий приняты данные суточного мониторирования ЭКГ в течение 2 суток после операции и данные ежедневных ЭКГ после операции в

течение 10-12 дней. Препарат считался эффективным при отсутствии прогностически значимых форм тахикардий по данным холтеровского мониторирования ЭКГ и ежедневных ЭКГ.

5 В результате сравнения трех групп оказалось, что частота возникновения тахикардий в послеоперационном периоде коронарного шунтирования в основной группе достоверно ниже, чем в контрольных в течение всего периода наблюдения (таблица).

Предлагаемый способ иллюстрируется следующими клиническими примерами.

10 Пример 1. Больная Н., 66 лет, рост 168 см, вес 81 кг, поступила в клинику с жалобами на давящие боли за грудиной при незначительной физической нагрузке, купирующиеся приемом нитратов до 5-7 раз в сутки, одышку, перебои в работе сердца, приступы сердцебиения. На основании жалоб, анамнеза, осмотра, данных

15 дополнительных методов исследования установлен клинический диагноз: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения ФК 3. Постинфарктный кардиосклероз (1998, 1999, 2006 гг.). Осл.: ХСН 2А. ФК 2. Аневризма левого желудочка. Политопная экстрасистолия. Пароксизмальная фибрилляция предсердий. Соп.: Гипертоническая болезнь 3 стадии, степень 2, риск 4.

20 Результаты суточного мониторирования ЭКГ до назначения аллапинина: синусовый ритм со средней ЧСС 64 в мин. Нечастые наджелудочковые экстрасистолы. Политопные желудочковые экстрасистолы. Пароксизмы фибрилляции предсердий длительностью от нескольких минут до 2 часов. Эпизоды горизонтальной депрессии сегмента S-T до 1,5 мм.

25 В предоперационном периоде больная получала в течение семи суток лаптаконинина гидробромид (Аллапинин) в дозе 25 мг 3 раза в сутки.

30 Произведена операция: Аортокоронарное (задняя межжелудочковая артерия, ветвь тупого края), маммарокоронарное шунтирование (передняя межжелудочковая артерия) в условиях ИК в плановом порядке. Время ИК 99 минут, окклюзия аорты 45 минут, время операции 250 минут. Сердечная деятельность восстановилась спонтанно, нарушений ритма не отмечалось, инотропная поддержка дофамином 5 мг/кг/мин в течение 20 ч с постепенным снижением дозы и отменой препарата.

35 Послеоперационное течение гладкое. Ангинозных приступов, перебоев в работе сердца не отмечала. ЭКГ без отрицательной динамики. По данным суточного мониторирования ЭКГ: синусовый ритм со средней ЧСС 66 в мин. Эктопическая активность не зарегистрирована. S-T без динамики. Швы сняты на 12 сутки. Больной выписан из клиники на 12-е сутки.

40 При контрольном осмотре через 2 месяца: Ангинозных приступов, приступов сердцебиения, перебоев в работе сердца не отмечает. Проходит одномоментно 1000 м, за сутки 3000 м. Поднимается по лестнице на 3 этаж.

45 Пример 2. Больной Г., 55 лет, рост 173 см, вес 85 кг, поступил в клинику с жалобами на давящие боли за грудиной при незначительной физической нагрузке,

приступы сердцебиения. На основании жалоб, анамнеза, осмотра, данных дополнительных методов исследования установлен клинический диагноз:

50 Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения ФК 3. Постинфарктный кардиосклероз (1986, 2002, 2003 гг.). Осл.: ХСН 1. ФК 2. Политопная экстрасистолия. Соп.:

Гипертоническая болезнь 3 стадии, степень 1, риск 4.

Результаты суточного мониторирования ЭКГ до назначения аллапинина:

синусовый ритм со средней ЧСС 68 в мин. Нечастые одиночные наджелудочковые экстрасистолы. Частые парные желудочковые экстрасистолы. Эпизоды косонисходящей депрессии сегмента S-T до 0,5 мм.

В предоперационном периоде больной получал в течение восьми суток лаппаконина гидробромид (Аллапинин) в дозе 25 мг 3 раза в сутки.

Произведена операция: Аортокоронарное (задняя межжелудочковая артерия, ветвь тупого края, огибающая артерия), маммарокоронарное шунтирование (передняя межжелудочковая артерия) в условиях ИК в плановом порядке. Время ИК 101 минута, окклюзия аорты 68 минут, время операции 265 минут. Сердечная деятельность восстановилась спонтанно, нарушений ритма не отмечалось, инотропная поддержка не потребовалась.

Послеоперационное течение гладкое. Ангинозных приступов, перебоев в работе сердца не отмечал. ЭКГ без отрицательной динамики. По данным суточного мониторирования ЭКГ: синусовый ритм со средней ЧСС 78 в мин. Редкие наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы. S-T без динамики. Швы сняты на 10 сутки. Больной выписан из клиники на 10-е сутки.

При контрольном осмотре через 2 месяца: Ангинозных приступов, приступов сердцебиения, перебоев в работе сердца не отмечает. Проходит одномоментно 2000 м, за сутки 8000 м. Поднимается по лестнице на 5 этаж.

Таблица		
Антиаритмическая активность аллапинина, амиодарона и базисной терапии у больных с тахиаритмиями после коронарного шунтирования		
Антиаритмическая активность	Мерцание-трепетание предсердий	Желудочковая экстрасистолия высоких градаций, в т.ч. желудочковая тахикардия
Амиодарон	38,5%, p<0,05	80%, p>0,05
Аллапинин	66,7%, p<0,05	77,3%, p>0,05
Стандартная терапия, включающая β-блокаторы	5,1%, p<0,05	27,3%, p<0,05

#### Формула изобретения

Способ профилактики нарушений ритма сердца при операциях коронарного шунтирования с использованием искусственного кровообращения, включающий пероральное введение антиаритмического препарата в предоперационном и послеоперационном периодах на фоне стандартной терапии, отличающийся тем, что в качестве антиаритмического препарата вводят лаппаконитина гидробромид в течение 7-8 дней до операции в дозе 25 мг 3 раза в день, а в течение 14 дней после операции в дозе 37,5 мг 3 раза в сутки.